

ENCÉPHALITES INFECTIEUSES

L'encéphalite herpétique est l'encéphalite infectieuse la plus fréquente, imposant en urgence un traitement par aciclovir par voie parentérale, afin d'en réduire la mortalité et les séquelles, mais il faut penser aussi au virus zona-varicelle, à la listériose ou encore à une primo-infection par le VIH. Toutefois, une fois sur deux aucune cause n'est identifiée.

Jean-Paul Stahl*, Pierre Tattevin**

* Maladies infectieuses et tropicales, CHU de Grenoble et université Grenoble-1, 38043 Grenoble Cedex; ** maladies infectieuses et tropicales, CHU de Rennes, 35033 Rennes Cedex. jpstahl@chu-grenoble.fr

L'incidence annuelle des encéphalites dans le monde est estimée entre 3,5 et 7,4 pour 100 000 habitants.¹

Dans une étude multicentrique française menée en 2007, l'âge moyen des patients était de 50 ans et le *sex-ratio* homme/femme de 1,6.² Un diagnostic étiologique était établi pour 52 % de ces patients, contre 20 % si on examine les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), et 38 % dans le *California Encephalitis Project*.³ Les données françaises sont, en revanche, similaires à celles obtenues en Angleterre en 2007-2008,⁴ avec un diagnostic étiologique établi pour 58 % des patients, et une étiologie non infectieuse pour 17 %. Les agents infectieux identifiés dans les études anglaises et françaises étaient, par ordre décroissant de fréquence, *Herpes simplex virus* (HSV), virus zona-varicelle (VZV), *Mycobacterium tuberculosis*, puis *Listeria monocytogenes* pour la France, *versus Streptococcus sp.* pour l'Angleterre.

Toutes les études s'accordent sur la primauté du HSV parmi les agents infectieux identifiés, mais soulignent également la spécificité spatiale et temporelle de certaines étiologies, l'encéphalite à tiques (*tick-borne encephalitis virus*

[virus TBE]) en étant un exemple parmi d'autres.

Trois explications sont proposées pour expliquer la proportion importante d'encéphalites non étiquetées : la responsabilité d'agents pathogènes non connus à ce jour ; l'insuffisance des tests diagnostiques disponibles ; enfin, des causes non infectieuses, hypothèse renforcée récemment par la découverte d'auto-anticorps responsables d'encéphalites.⁵

Encéphalites herpétiques

Le virus *Herpes simplex* de type 1 (HSV-1) est la première cause chez l'adulte immunocompétent, par sa fréquence et par l'enjeu thérapeutique. Chez les enfants de moins de 16 ans, le virus zona-varicelle précède le virus *Herpes simplex* dans de nombreuses études, en lien direct avec l'épidémiologie de la maladie princeps.

L'incidence des encéphalites à HSV-1 varie de 1 à 3 cas/million d'habitants par an. HSV-2, qui est, lui, responsable de 80 % des encéphalites néonatales, peut également être responsable de méningites chez l'adulte, tout particulièrement récurrentes bénignes (dites de Mollaret), mais rarement d'encéphalites. Le cheminement du virus *Herpes simplex* le

long du nerf olfactif et/ou du nerf trijumeau pour gagner le cerveau explique la localisation caractéristique des lésions dans les lobes temporaux et frontaux.

L'expression clinique est caractéristique : apparition brutale de troubles du comportement et de la personnalité, de céphalées, d'une fièvre et plus rarement de convulsions. Une pathologie psychiatrique aiguë peut ainsi être initialement évoquée à tort. Les troubles de la conscience apparaissent entre quelques heures et moins d'une semaine après les premiers symptômes neurologiques. Des lésions bilatérales, asymétriques, à prédominance temporale, visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), sont très évocatrices. La lymphocytorachie et la protéinorachie, variables, ne permettent pas d'orienter le diagnostic. La *polymerase chain reaction* (PCR), effectuée sur le liquide céphalorachidien, permet un diagnostic rapide et fiable : sensibilité et spécificité de 98 % et 94 % respectivement.⁶ Cette PCR peut cependant être négative en tout début d'évolution, ou en raison de problèmes techniques (inhibiteurs de PCR, mauvaise conservation des prélèvements). Ainsi, le diagnostic d'encéphalite herpétique ne peut être réfuté que si la PCR du virus *Herpes simplex* est négative sur un

prélèvement de liquide céphalorachidien effectué au moins 4 jours après le début des symptômes neurologiques. Une première PCR négative avant ce délai doit donc être confirmée par un deuxième prélèvement effectué au 4^e jour ou après.

La mortalité est de 5 à 20 % chez les patients traités, mais la moitié des survivants gardent des séquelles neurologiques significatives (troubles de la mémoire, de la personnalité, épilepsie). Les facteurs pronostiques démontrés sont l'âge du patient, et la durée des symptômes avant le début du traitement.

Autres encéphalites virales

Il est impossible d'être exhaustif, la plupart d'entre elles étant à la fois très rares et sans conséquence thérapeutique. Quelques situations peuvent cependant être individualisées :

- **l'encéphalite à VZV** qui peut survenir au décours d'une varicelle ou d'un zona, ou au contraire à distance. La question reste débattue de savoir s'il s'agit d'une agression virale directe, ou d'une réaction inflammatoire (ou immunitaire) secondaire se manifestant par une vascularite cérébrale. Chez l'enfant, elle se présente fréquemment sous la forme d'une cérébellite. Chez l'adulte, elle survient le plus souvent chez des patients immunodéprimés. Le diagnostic est rendu compliqué par la possible présence d'ADN viral dans le liquide céphalorachidien après un zona en l'absence de symptômes neurologiques ;
- **une primo-infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH)** ; les éléments diagnostiques les plus discriminants sont la notion de contagé et le syndrome mononucléosique ;
- **une encéphalite virale qui aurait pu être prévenue par la vaccination** ; les encéphalites ourliennes et rougeoleuses mais aussi la fièvre jaune, l'encéphalite japonaise, et l'encéphalite à tiques ;
- **la rage** ; 21 cas de rage humaine ont été documentés en France entre 1970 et 2010, tous importés (sauf un survenu en Guyane française en 2008. Depuis 1989, le diag-

nostic de rage a été documenté chez 49 chauves-souris en France (dont une en Guyane). L'introduction illégale d'animaux de pays enzootiques rend ce risque toujours présent. Le risque rabique est facilement évoqué pour des patients mordus en Afrique ou en Asie, mais la vigilance est moindre pour des patients mordus dans des zones infectées récemment, telles que Bali ou l'Italie du Nord (2 cas de rage vulpine en 2008, 200 pour le premier semestre 2010) ;⁷

– **l'encéphalite à tiques** qui doit être évoquée à la suite d'un séjour dans une zone d'endémie (forêts d'Europe centrale et du Nord, et l'est de la France). La durée médiane d'incubation est de 8 jours (extrêmes 4 à 28). L'évolution est biphasique : syndrome grippal, puis intervalle de quelques jours avant apparition de l'encéphalite. Le pronostic vital est rarement engagé, mais jusqu'à 46 % des patients ont des troubles cognitifs à moyen terme ;

– **le Human herpes virus de type 6 (HHV-6)** est responsable d'encéphalites chez des patients immunodéprimés. La présence d'ADN viral a été mise en évidence (intégration génomique du virus), en l'absence d'infection active, dans différents liquides biologiques (sang et liquide céphalorachidien), ce qui réduit énormément la valeur diagnostique d'une PCR simple.⁸ Il ne semble pas pertinent de proposer le diagnostic d'encéphalite à HHV-6 chez un patient immunocompétent, à ce jour. Une PCR quantitative, ou une *reverse transcriptase*-PCR (RT-PCR) est de toute façon nécessaire pour distinguer l'infection neurologique de l'intégration chromosomique.

Encéphalites bactériennes

En dehors des tuberculoses ou des listérioses, les encéphalites bactériennes sont rares. Un traitement présomptif n'est qu'exceptionnellement indiqué, et il faut attendre la confirmation diagnostique. Même si les techniques bactériologiques ont été considérablement améliorées, hors tuberculose et listériose, ce

diagnostic est essentiellement sérologique.

Bien qu'il semble que sa fréquence soit moindre^{2,3} que ce que l'on pouvait penser il y a quelque temps, *Mycoplasma pneumoniae* est à rechercher.

Parmi les autres sérologies, aucune n'est systématique, et leur prescription est fonction d'une suspicion de contagé : syphilis (TPHA-VDRL sur le sang et le liquide céphalorachidien), maladie de Lyme, maladie des griffes du chat par exemple. Pour ces affections bactériennes rares, l'interprétation des sérologies est difficile dans le cas d'une infection du système nerveux central qui n'est pas la présentation la plus fréquente de la maladie. Des définitions de cas spécifiques ont été proposées.⁹

Encéphalites émergentes

L'encéphalite à virus *West Nile*, l'encéphalite japonaise et les encéphalites liées aux virus Hendra et Nipah ont émergé au cours de la dernière décennie, avec un potentiel épidémique.

Le virus *West Nile* est un flavivirus, proche de celui de l'encéphalite japonaise. Son cycle naturel fait intervenir oiseaux et moustiques. Aux États-Unis, une épidémie de plus de 10 000 cas neuro-invasifs a été constatée depuis 1999. Pour la seule année 2002, 3 000 cas d'encéphalite y ont été rapportés, dont 284 mortels (9,5 %). En France, aucun cas humain autochtone n'a été rapporté depuis 2003, mais l'identification régulière de cas animaux dans le sud de la France indique une circulation à bas bruit et incite à la vigilance. Seule une infection sur 150 aboutit à une encéphalite. Le risque d'encéphalite augmente avec l'âge. L'incubation est de 2 à 14 jours. Les signes neurologiques caractéristiques sont des mouvements anormaux (tremblements, myoclonies) et des syndromes extrapyramidaux. De rares cas de paralysie flasque aiguë par lésions de la corne antérieure de la moelle, « *polio-like* », ont été rapportés, avec une proportion importante de séquelles à

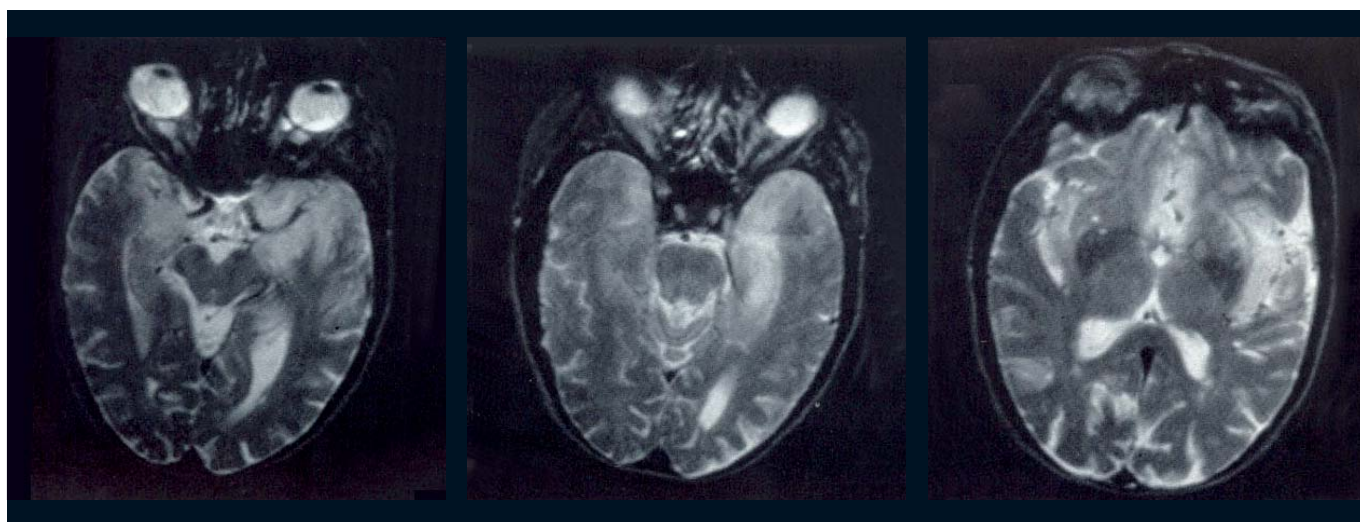


FIGURE IRM cérébrale : méningo-encéphalite herpétique. Œdème et nécrose temporale.

long terme. Aucun traitement spécifique n'est validé, même si l'interféron alpha semble prometteur. La mortalité de ces encéphalites est de l'ordre de 10 %, très dépendante de l'âge. Un problème complémentaire est qu'en raison du grand nombre d'infections asymptomatiques par rapport aux infections symptomatiques, le potentiel de transmission par transfusion ou par greffe est théoriquement important.

Les virus Hendra et Nipah (*Henipavirus*, genre nouvellement décrit) ont récemment émergé. Le virus Hendra associe une fièvre élevée, mal tolérée, qui précède l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou d'une encéphalite. Le virus Nipah a été découvert lors d'une épidémie d'encéphalites en Malaisie et à Singapour, chez des porcs, puis des fermiers et travailleurs d'abattoirs, avec une mortalité de 40 % chez les patients (5 à 15 % chez les porcs). L'encéphalite à Nipah est caractérisée par la fréquence des signes cérébelleux et de l'atteinte du tronc cérébral, cette dernière souvent associée à une évolution défavorable. L'infection peut également être responsable d'une pneumonie, associée ou pas à des signes neurologiques. Chez les survivants, les déficits moteurs sont fréquents. Les

infections asymptomatiques sont rares. L'IRM permet de voir de multiples lésions de petite taille dans la substance blanche. Une chaîne de transmission interhumaine a été démontrée, avec un taux de reproduction estimé à 0,48. Les épidémies ultérieurement décrites en Inde et au Bangladesh ont confirmé le rôle accessoire des porcs comme relais de l'infection et le rôle majeur des chauves-souris frugivores comme réservoir. En 5 ans, l'Inde et le Bangladesh ont subi 6 épidémies, responsables d'une mortalité de 37,5 à 75 %.

L'infection par le virus de l'encéphalite japonaise est asymptomatique dans 95 % des cas, mais la mortalité de l'encéphalite est de 25 à 30 %, et des séquelles neurologiques ou psychiatriques permanentes affectent 50 % des survivants. On estime à 50 000 cas l'incidence annuelle des encéphalites japonaises en Asie. Le virus est trouvé dans une grande partie de l'Asie et de l'Australie. Le cycle zoonotique inclut les moustiques, les porcs et certains oiseaux aquatiques. L'incubation est de 5 à 15 jours. La présentation clinique est proche de l'encéphalite à *West Nile*, mais l'encéphalite japonaise touche surtout les nourrissons et les enfants et comporte un syndrome extrapyramidal avec une akinésie prédominante au visage. Un nouveau vaccin à virus

entier inactivé est commercialisé depuis 2009 (Ixiaro), mais son coût (en France, en moyenne 98 € l'injection, 2 injections nécessaires, vaccin non remboursé) freine son utilisation.

Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel des encéphalites infectieuses comporte les méningites bactériennes décapitées par une antibiothérapie préalable, les endocardites compliquées d'embolies septiques ou d'anévrismes mycotiques cérébraux, les abcès cérébraux en phase présuppurative, les infections paraméningées, les accès palustres graves à *Plasmodium falciparum*, les défaillances neurologiques centrales dans un contexte de sepsis sévère ou de choc septique, une encéphalopathie métabolique ou toxique. Certaines pathologies non infectieuses peuvent « mimer » une encéphalite infectieuse : maladies systémiques (lupus et autres vascularites, encéphalopathie d'Hashimoto, maladie de Behçet, sarcoidose, syndrome de Sjögren), thrombophlébites cérébrales, et encéphalites à autoanticorps.¹⁰ Ces dernières ont été récemment décrites, avec une atteinte limbique prédominante (mouvements anormaux, troubles des émotions et de l'humeur).

À la frontière entre infection et inflammation-immunité, se situent les encéphalites ou encéphalomyélites aiguës disséminées (ADEM), pathologies probablement dysimmunitaires suivant un épisode infectieux (*Mycoplasma pneumoniae* et rougeole sont les plus fréquents) ou encore l'administration d'un vaccin vivant atténué. L'encéphalomyélite aiguë disséminée touche majoritairement les enfants ou les adultes jeunes. L'IRM permet le diagnostic (atteinte diffuse et extensive de la substance blanche encéphalique avec prise de contraste multifocale, possiblement associée à une atteinte médullaire). Une corticothérapie en bolus est indiquée en urgence, associée en cas de forme grave à des plasmaphérèses. Une étude de suivi à long terme des encéphalomyélites aiguës disséminées a objectivé une rechute neurologique dans 35 % des cas, et a ainsi permis de requalifier a posteriori l'épisode comme une première poussée de sclérose en plaques.¹¹

Traitement anti-infectieux des encéphalites

Traitement de première intention

Le traitement spécifique de l'encéphalite herpétique est une urgence. Tout délai expose en effet à une augmentation des séquelles neurologiques. La listériose neuroméningée requiert également une mise en route rapide du traitement spécifique, dès la suspicion clinique. Ces traitements doivent donc être instaurés avant la confirmation biologique, et reconsidérés en cas de recherches négatives ou de diagnostic autre.

L'administration d'aciclovir par voie intraveineuse est obligatoire pour obtenir des concentrations thérapeutiques efficaces dans le liquide céphalorachidien et le tissu cérébral. Les encéphalites à HSV résistant à l'aciclovir sont rares, quasi exclusives des patients immunodéprimés. Leur impact est négligeable au regard du bénéfice d'un traitement immédiat dès la suspicion.¹² En outre, tout retard de mise en œuvre est préjudiciable pour la survie

et la guérison.¹³ La dose recommandée est 10 mg/kg (20 mg/kg chez le nouveau-né) toutes les 8 heures.¹⁴ L'autorisation de mise sur le marché mentionne 10 jours de traitement, mais en raison de rechutes, rapportées principalement chez des enfants, la plupart des auteurs recommandent 14 à 21 jours. À ce jour, aucune donnée ne montre l'efficacité du valaciclovir en relais oral du traitement par aciclovir par voie intraveineuse.

L'aciclovir est également le traitement des encéphalites à VZV, à une dose plus élevée, compte tenu de la moindre sensibilité du virus à cette molécule, 15 mg/kg/8 h.

Le traitement empirique d'une listériose est l'amoxicilline par voie intraveineuse, à la dose de 200 mg/kg/j, et sa poursuite dépend des résultats de la culture du liquide céphalorachidien (positive dans seulement 40 % des listérioses neuroméningées et dans 95 % des endocardites). Il est recommandé d'associer un aminoglycoside durant les premiers jours (gentamicine, 3 mg/kg/j en une perfusion sur 1 h), malgré la mauvaise diffusion méningée de cette famille d'antibiotiques, car l'association pénicilline A et aminoglycosides permettrait d'obtenir plus précocement la stérilisation des hémocultures.

Le traitement antituberculeux est rarement indiqué d'emblée. S'il l'est, c'est en raison d'un terrain à risque (immunodéprimé, migrant, contagé), d'une radiographie pulmonaire évocatrice, ou encore d'une hydrocéphalie, avec un liquide lymphocytaire, hyperprotéinorachique et hypoglycorachique. L'urgence thérapeutique est moindre que dans les situations précédentes, et un délai avant la mise en route d'un traitement antituberculeux est acceptable.

Autres traitements anti-infectieux

Le ganciclovir et le foscarnet sont recommandés pour le traitement des encéphalites à cytomégalovirus (CMV).¹⁴ Dans le cas d'une encéphalite à CMV chez les patients immunodéprimés, le schéma est le ganciclovir (5 mg/kg, 2 fois

par jour) seul ou associé au foscarnet (60 mg/kg toutes les 8 heures) pendant 3 semaines.

Les encéphalites à HHV-6 et au virus Epstein-Barr (EBV), que ce soit dans le cas d'une primo-infection ou d'une résurgence, particulièrement lors d'immuno-dépression, peuvent être traitées par ganciclovir ou foscarnet, malgré une efficacité clinique peu documentée.^{15, 16}

L'aciclovir ou le valaciclovir ne sont pas efficaces pour le traitement des encéphalites à CMV, EBV et HHV6.

La ribavirine a montré une activité *in vitro* sur de nombreux virus à ADN et à ARN : HSV-1 et 2, *Bunyavirus*, *Arenavirus*, *Togavirus*, mais il n'existe aucune démonstration formelle de son efficacité en médecine humaine. Le traitement des encéphalites de la rougeole par la ribavirine est justifié par le taux de mortalité très élevé de cette forme clinique, mais son efficacité clinique n'est pas clairement démontrée. La ribavirine a également été proposée pour traiter les encéphalites dues aux virus Nipah ou *West Nile*.¹⁷

Enfin, il n'y a pas de consensus sur le traitement des encéphalites bactériennes rares (*M. pneumoniae*, *B. henselae*, etc.), pour lesquelles la mise en évidence directe de l'agent dans le liquide céphalorachidien est rarement obtenue. L'hypothèse d'un mécanisme immunitaire post-infectieux ne plaide pas pour un rôle majeur du traitement antibiotique de l'infection bactérienne présumée causale.

Conclusion

Les encéphalites sont des affections graves, d'étiologie souvent indéterminée. La variété des étiologies rend le diagnostic différentiel ardu, et la découverte fréquente de nouveaux agents causaux, infectieux ou non, impose une mise à jour fréquente des connaissances et des protocoles de prise en charge. L'encéphalite herpétique reste la plus fréquente et l'une des seules à bénéficier d'un traitement spécifique. Enfin, au-delà de l'urgence thérapeutique, les

encéphalites restent des affections aux conséquences neuropsychologiques graves à moyen et long terme. Une prise en charge initiale précoce et adaptée demeure un des seuls moyens d'augmenter les chances de récupération et de meilleure qualité de vie à long terme. •

J.-P. Stahl et P. Tattevin déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

SUMMARY Infectious encephalitis

Infectious encephalitis is a severe disease of the central nervous system with high case fatality ratio and long-term sequelae. Although a high proportion remains unexplained, the most frequently identified cause in all countries was always herpes simplex virus type 1. The generalisation of acyclovir dramatically improved the survival rate of herpes simplex encephalitis patients. However, a high proportion of patients still experience neuropsychological sequelae. Bacteria are a usual cause of encephalitis in France. *Mycobacterium tuberculosis* and *Listeria monocytogenes* in particular should be considered in the early treatment of encephalitis patients at the time of admission. Auto-antibodies encephalitis and ADEM, although not infectious diseases, can mimic viral encephalitis and should be included in the differential diagnosis of encephalitis patients.

RÉSUMÉ Encéphalites infectieuses

La première cause identifiée d'encéphalite infectieuse est le virus *Herpes simplex* 1, tous pays et toutes périodes confondus. La généralisation du traitement par l'aciclovir a permis de réduire spectaculairement la mortalité de l'encéphalite herpétique, mais les séquelles neurologiques restent fréquentes. Les bactéries sont également des causes d'encéphalite en France, en particulier *Mycobacterium tuberculosis* et *Listeria monocytogenes*, et devraient être considérées dans la prise en charge initiale des patients atteints d'encéphalite. Des encéphalites limbiques à auto-anticorps et les encéphalomyélites aiguës disséminées peuvent avoir une présentation évocatrice d'encéphalite virale. Elles doivent être évoquées dans le diagnostic différentiel des encéphalites.

RÉFÉRENCES

1. Jmor F, Emsley HC, Fischer M, Solomon T, Lewthwaite P. The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. *Virol J* 2008;3:134.
2. Mailles A, Stahl JP; Steering committee and investigators group. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009;49:1838-47.
3. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1565-77.
4. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. On behalf of UK Health Protection Agency (HPA) aetiology of encephalitis study group. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:835-44.
5. Honnorat J. Autoimmune limbic encephalitis: an expanding concept. *Lancet Neurol* 2010;9:24-5.
6. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *National Institute of allergy and infectious diseases collaborative antiviral study group. J Infect Dis* 1995;171:857-63.
7. Anonymous. Rabbia: La situazione epidemiologica in Italia. http://www.izsvenezie.it/index.php?option=com_content&view=article&id=405&Itemid=403 Last accessed 28th October 2011.
8. Ward KN, Leong HN, Thiruchelvam AD, Atkinson CE, Clark DA. Human herpesvirus 6 DNA levels in cerebrospinal fluid due to primary infection differ from those due to chromosomal viral integration and have implications for diagnosis of encephalitis. *J Clin Microbiol* 2007;45:1298-304.
9. Granerod J, Cunningham R, Zuckerman M, et al. Causality in acute encephalitis: defining aetiologies. *Epidemiol Infect* 2010;138:783-800.
10. de Broucker T, Martinez-Almoyna L. Encéphalites avec anticorps anti-récepteur NMDA. *Med Mal Infect* 2010;40:1-5.
11. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001;56:1313-8.
12. Gateley A, Gander RM, Johnson PC, Kit S, Otsuka H, Kohl S. Herpes simplex virus type 2 meningoencephalitis resistant to aciclovir in a patient with AIDS. *J. Infect Dis* 1990;161:711-5.
13. Poissy J, Wolff M, Dewilde A, et al. Factors associated with delay to aciclovir administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:560-4.
14. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;47:303-27.
15. Cole PD, Stiles J, Boulard F, et al. Successful treatment of human herpes virus-6 encephalitis in a bone marrow transplant recipient. *Clin Infect Dis* 1998;27:653-4.
16. Schmidt-Hieber M, Zweigner J, Uharek L, Blau IW, Thiel E. Central nervous system infections in immunocompromised patients: update on diagnostics and therapy. *Leuk Lymphoma* 2009;50:24-36.
17. Chong HT, Kamarulzaman A, Tan CT, et al. Treatment of acute Nipah virus encephalitis with ribavirin. *Ann Neurol* 2001;49:810-3.

OBJECTIF : RÉUSSITE ECN

L'application QROC Réussite ECN
de *La Revue du Praticien*
1 000 QROC pour réviser partout

3,99€
le pack de
5 spécialités

Téléchargez l'appli sur l'Appstore
et testez-la gratuitement

60 items offerts
(environ 200 QROC)

